

# Metody přípravy a hodnocení inovativní lékové formy - mukoadhezivních orálních filmů

Doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

[vetchyd@vfu.cz](mailto:vetchyd@vfu.cz)

Mgr. Markéta Gajdošová

Ústav technologie léků

Farmaceutická fakulta

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

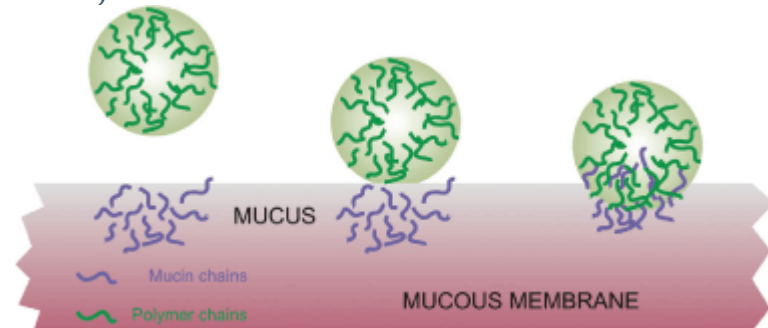
- Úvod do mukoadhezivních lékových forem
- Příprava a vybrané metody hodnocení mukoadhezivních orálních filmů (MOFs)
- Informace k praktickému cvičení






# Mukoadhezivní lékové formy

- Mukoadhezivní lékové formy jsou LF určené k aplikaci na sliznice:
  - dutiny ústní (bukální, sublingvální),
  - nosu,
  - očí,
  - žaludku a střeva,
  - urogenitálního traktu atd.
- Díky jejich vlastnostem dojde k přilnutí na povrchy, tzv. bioadhezi a mohou tak **modifikovat absorpci systémově účinkujících léčiv, prodlužovat účinek lokálně působících léčiv**, nebo mohou mít **krycí funkci**.
- Hlavní pomocnou látkou pro jejich přípravu jsou **POLYMERY**, které mají schopnost interagovat s glykoproteiny sliznice, tzv. muciny.

➔ roztoky, gely, tablety, filmy, pelety, mikročástice,...



# Mukoadhezivní orální LF

Tekuté a polotuhé LF		Tablety		Filmy	
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Snadná aplikace</li> <li>+ Většinou levnější</li> <li>+ Velká plocha pro vstřebání</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krátká doba setrvání v dutině ústní</li> <li>- Méně přesné dávkování</li> <li>- Příjem potravy zásadně ovlivňuje LF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Snadná aplikace</li> <li>+ Snadné vyjmutí tablety</li> <li>+ Dobré uvolňování léčivé látky</li> <li>+ Příjem potravy neovlivňuje zásadně LF</li> <li>+ Delší doba setrvání v porovnání s tekutými a polotuhými LF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pocit cizího tělesa v ústech</li> <li>- Méně bezpečná aplikace na noc (riziko vdechnutí)</li> <li>- Nelze zapracovat léčiva vyžadující vysoké dávky</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Snadná aplikace</li> <li>+ Dobré uvolňování léčivé látky</li> <li>+ Příjem potravy neovlivňuje zásadně LF</li> <li>+ Pocit cizího tělesa v ústech není tak výrazný jako u tablet</li> <li>+ Delší doba setrvání v porovnání s tekutými a polotuhými LF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méně bezpečná aplikace na noc (riziko vdechnutí)</li> <li>- Nelze zapracovat léčiva vyžadující vysoké dávky (max 50 mg API)</li> </ul>
					

# Využití MOFs

- **Systémový účinek**

- zvýšení biologické dostupnosti řady léčiv citlivých na prostředí GIT a obejití prvního průchodu játry (vakcíny, hormony,...)
- zrychlení nástupu účinku (terapie bolesti, substituční terapie nikotinem, ischemická choroba srdeční,...)
- LF nestihne účinkovat (antiemetika)

- **Lokální účinek**

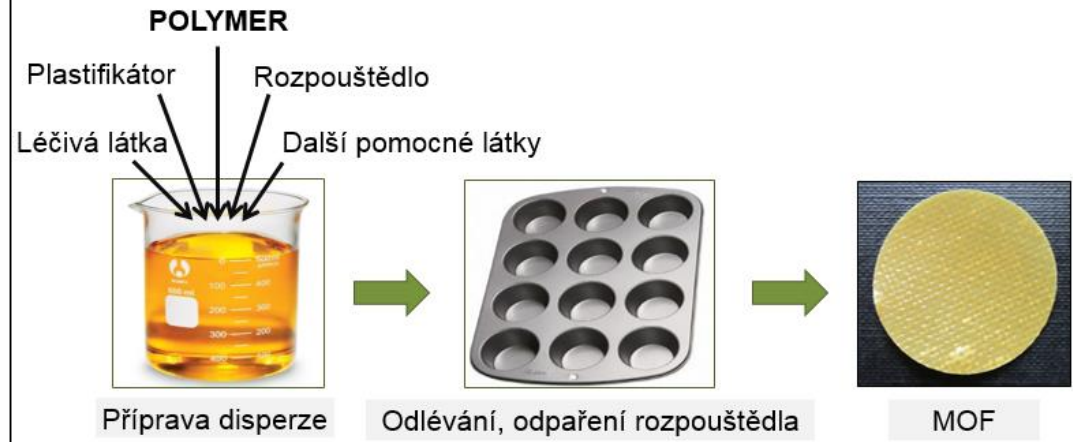
- terapie orálních kandidóz (antimykotika)
- snížení bolestivosti v dutině ústní (lokální anestetika)

- **Krycí funkce**

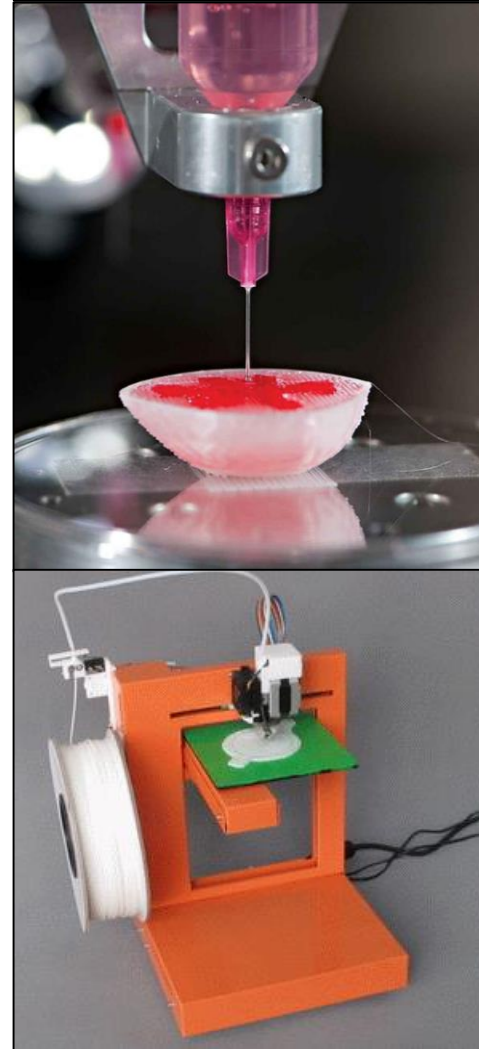
- snížení bolestivosti aftů a urychlení jejich hojení (zabránění kontaminace rány mikroorganismy)
- překrytí polotuhé LF aplikované na místo terapie (afly apod.) a snížení jejího smývání slinami a potravou

# Příprava MOFs

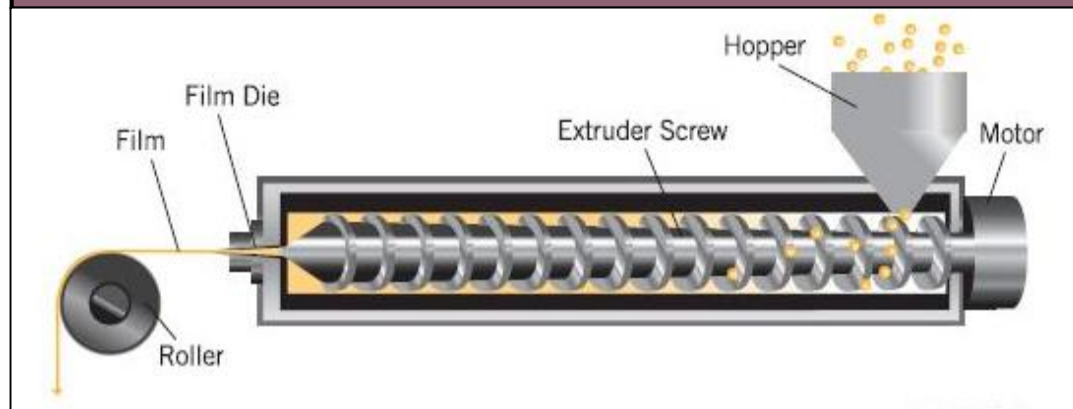
## Odpařování rozpouštědla



## 3D printing



## Extruze taveniny



# Metody hodnocení MOFs

- ***In vitro* metody:**

- Hmotnostní a obsahová stejnoměrnost
- Hodnocení reologických vlastností (viskozita, roztržení, protržení, sklopná odolnost)
- Povrchové pH
- Bobtnavost
- Disoluční zkouška
- Doba setrvání...

- ***Ex vivo* metody:**

- Transbukální přestup léčiva
- Síla mukoadheze
- Doba setrvání...

- **Testování *in vivo***

# Hmotnostní a obsahová stejnoměrnost

- Základní hodnocení ověřující správnost metody přípravy LF, více v LFB.
- Definované množství finální LF určené k aplikaci se váží a počítá se tolerance hmotnosti ve které se LF musí pohybovat. Pro většinu LF stanoveno lékopisem.
- Definované množství finální LF se obvykle rozpouští ve fyziologickém rozpouštědle a provádí se stanovení obsahu (spektrofotometrie, HPLC, titrace atd.). Povolené odchylky opět stanovuje lékopis.





# Hodnocení reologických vlastností

- Hodnocení zejména **textuometrem a viskozimetrem**.
- Texturou se rozumí všechny mechanické, geometrické a povrchové vlastnosti výrobku vnímatelné prostřednictvím mechanických, dotykových, případně zrakových a sluchových receptorů.
  - **Reologické vlastnosti** (reakce na namáhání)
    - viskozita,
    - pevnost, soudružnost a pružnost,
    - adheze
  - Geometrické vlastnosti (rozměr, tvar, uspořádání částic)
  - Vlastnosti povrchu
- Většina metod hodnocení textury je založena na reologických testech.

# Měření textury

- Viskozita
- Odolnost filmů proti mechanickému namáhání – roztržení, protržení, sklopná odolnost

- Určení reologických vlastností produktu **texturometrem** vede ve většině případů k destrukci měřeného vzorku - **zjištění limitů** (bod, kdy se zlomí/ rozdrťí/ roztrhne).
- Využití měření textury
  - **Farmacie** – **MOFs**, **ODT**, **krytí na rány**, **tablety**, **gely**,... (viz dále)
  - Kosmetický průmysl – odolnost rtěnek proti zlomení, soudržnost očních stínů/pudru v obalu
  - Potravinářský průmysl – jogurty, lomivost sušenek/čokolád/tyčinek, roztíratelnost pomazánek, odolnost ovoce proti potlučení, odolnost etikety proti roztržení, síla potřebná pro ukousnutí sousta
  - Přístroje na měření textury lze také charakterizovat vlastnosti obalů (vytlačování polotuhých LF z tuby, síla potřebná pro stlačení spreje, síla potřebná pro vytlačení tablety z blistru apod.), síla potřebná pro lisování/rozdrcení materiálů

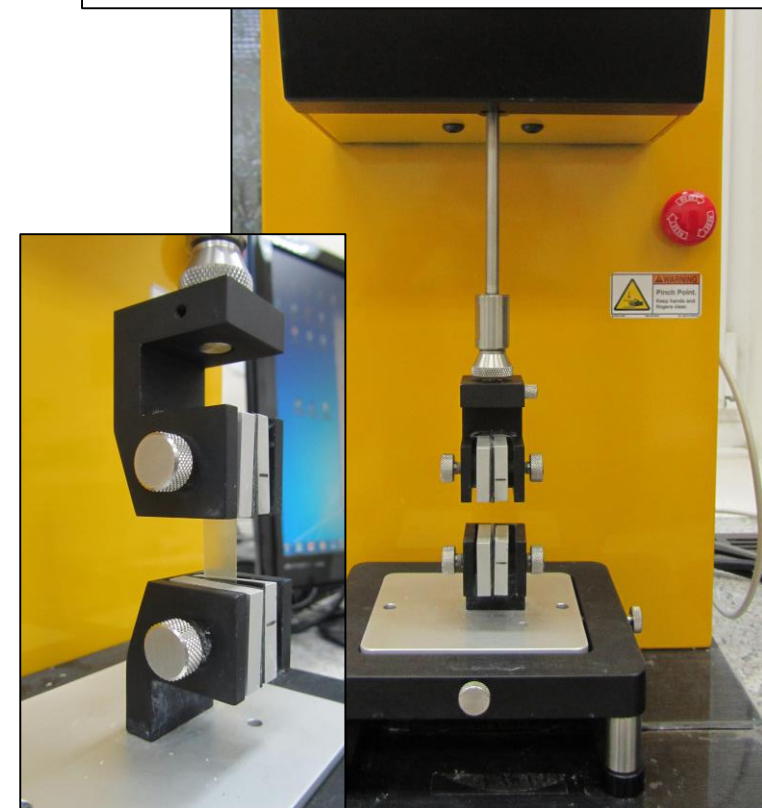
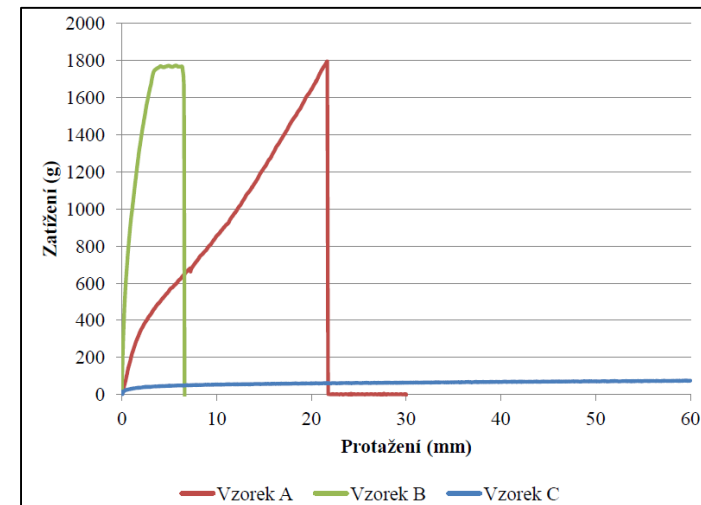


# Odolnost filmů proti mechanickému namáhání

- Odolnost proti **roztržení/protržení** a **sklopná odolnost**.
- Charakterizace vlastností filmu (křehkost, pružnost v různých směrech působení síly) zda jsou dostatečně odolné pro:
  - **Manipulaci při výrobě** (lze je pomocí razidla vyrazit tak, aby nedocházelo k jejich rozlomení, nebo nezamýšlenému protažení?)
  - **Manipulaci při aplikaci** (neporuší se při vyjmutí z primárního obalu a aplikaci do úst, nezmění se tvar?)
  - **Samotného pacienta** (neomezují jej při mluvení a jídle?, nedojde při jeho běžném režimu k narušení LF?)
- Toto chování určuje:
  - Samotný polymer a jeho koncentrace
  - Množství léčiva (čím více, tím většinou křehčí film)
  - Množství a typ použitého plastifikátoru (zvyšuje pružnost, ale zároveň zhoršuje vysychání)
  - Další pomocné látky (dle typu zvýšení/snížení elasticity apod.)
  - Podmínky uchovávání (např. relativní vlhkost místnosti)

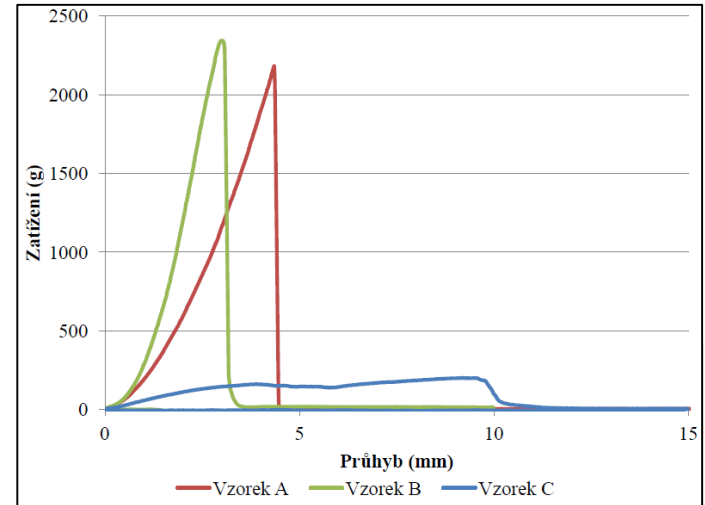
# Odolnost proti roztržení

- Vzorek 1 x 4 cm.
- Uchytení do svorek 1 cm z každé strany.
- Svorky se začnou oddalovat konstantní rychlostí dokud nedojde k roztržení filmu.
- Měříme především:
  - **Zatížení**, které bylo potřeba k roztržení (**přepočet na sílu!** –  $F=m.g$ )
  - **Protažení vzorku** (elasticita)
  - Vykonanou **práci**
- Výsledné hodnoty se přepočítávají na jednotku plochy, nebo jednotnou šířku (100  $\mu\text{m}$ ), aby se jednotlivé formulace mezi sebou mohly porovnat.



# Odolnost proti protržení

- Vzorek 2,5 x 2,5 cm.
- Umístění mezi destičky na střed.
- Sonda tlačí na film dokud nedojde k jeho prostržení.
- Měříme především:
  - **Zatížení**, které bylo potřeba k roztržení (**přepočet na sílu!** –  $F=m \cdot g$ )
  - **Průhyb vzorku** (elasticita)
  - Vykonanou **práci**
- Výsledné hodnoty se přepočítávají na jednotnou šířku (100  $\mu\text{m}$ ), aby se jednotlivé formulace mezi sebou mohly porovnat.



# Sklopná odolnost

- Testuje se na výsledné lékové formě – kruhový vzorek o průměru 15 mm.
- Film se ohýbá o 180°, dokud se nezlomí.
- Pokud přesáhne počet ohnutí hodnotu 300, měření se ukončí.
  
- **<https://www.youtube.com/watch?v=WeDLuGSWjGo>**

# Viskozita



- Hodnocení reologických vlastností, ke kterým patří také viskozita (kinematická vs dynamická), patří mezi základní hodnocení disperzí (viz přednášky TLF).
- V závislosti na typu přístroje a namáhání připravené směsi lze u polymerů stanovit jejich chování, jakožto neneutonských kapalin (viskozita se mění v závislosti na rychlostním gradientu).
- U MOF připravovaných metodou odpařování rozpouštědla slouží k popisu vlastností disperze:
  - **Vysoká viskozita vede k prodloužení přípravy, vyšší tvorbě bublin a náročnějšímu odlévání**
  - **Nízká viskozita u suspenzních systémů vede k nehomogenní distribuci sedimentujících složek a odlitky mají po vysušení nejednotnou tloušťku (dle formy)**
- Dále lze měření viskozity využít pro popis chování materiálu při jeho namáhání, sledování a optimalizaci výrobních postupů, pozorování stability a stárnutí disperzí.

Viskozita (dynamická -  $\eta$  [Pa.s<sup>-1</sup>], čti „éta“) je fyzikální veličina popisující vnitřní tření kapaliny. Jedná se o schopnost materiálu odolávat tečení.



# Viskozita

- Podmínky úspěšného měření:
  - Gel by měl být homogenní, rovnoměrně rozpustný,
  - Pokud možno bez vzduchových bublin,
  - Pokud se porovnávají vzorky mezi sebou, mělo by měření probíhat vždy za stejných podmínek:
    - stáří vzorků
    - teplota měření
    - doba měření viskozity vzorku, pokud u zvolené metody dochází k jeho namáhání
    - atmosferický tlak
    - dále **stejný přístroj, sonda, otáčky a torze v rozmezí 10-100 %**





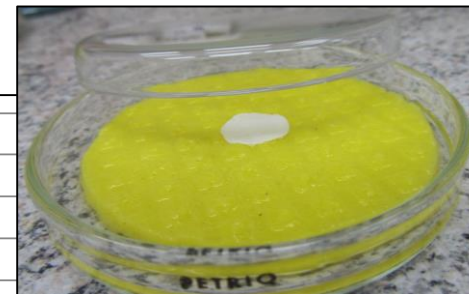
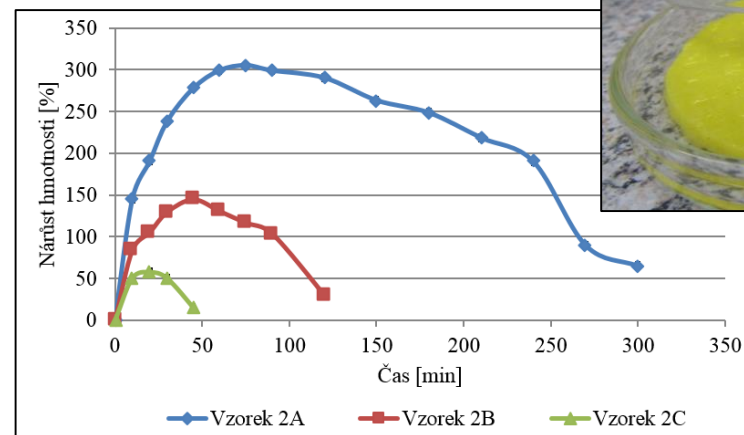
# Povrchové pH

- Fyziologické pH v dutině ústní se pohybuje v rozmezí 6,5 - 7,5.
- Měření pH lékových forem je jedním ze základních parametrů určujících jejich (ne)dráždivost v dutině ústní.
- Akceptovatelné pH se pohybuje v rozmezí 4,5 – 8,5.
- Pokud tuto hodnotu MOF přesahuje, je třeba také zohlednit pufrční sílu dané formulace.



# Bobtnavost

- Schopnost LF **absorbovat kapalinu** (obvykle pufry imitující složení/pH slin).



- MOF se vloží na materiál zajišťující hydrataci (agar, savý materiál napuštěný kapalinou atd.) a v definovaných časech se váží.
- Počítá se, na kolik procent zvětšil svoji váhu v porovnání se suchým stavem.
- Do určité doby převažuje absorpce nad erozí/rozpuštěním MOF a po dosažení maximálního stupně bobtnání vzorek ztrácí integritu a hmotnost opět klesá.
- Význam:
  - Schopnost bobtnání je nutná pro **plné rozvinutí mukoadheze**.
  - Podobně tak pro **uvolnění léčiva**.
  - Často je schopna doplnit interpretaci výsledků (např. u testu doby setrvání, disoluční zkoušky atd.).
  - **Optimalizace koncentrace polymeru** ve formulaci (některé polymery tak intenzivně bobtnají a přitom dobře drží, že pak mohou u pacienta zvyšovat pocit cizího tělesa v ústech).

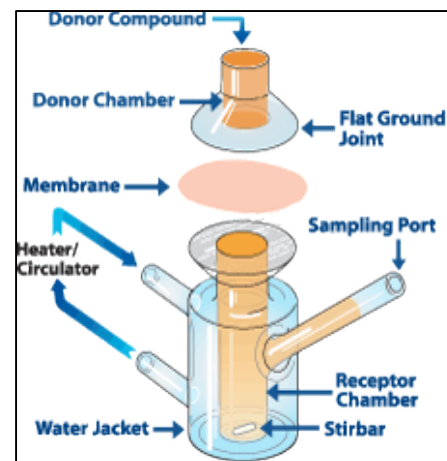
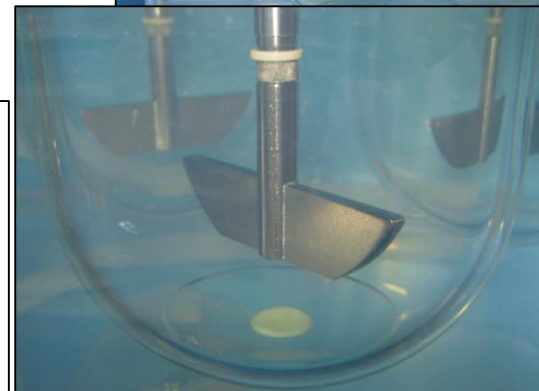
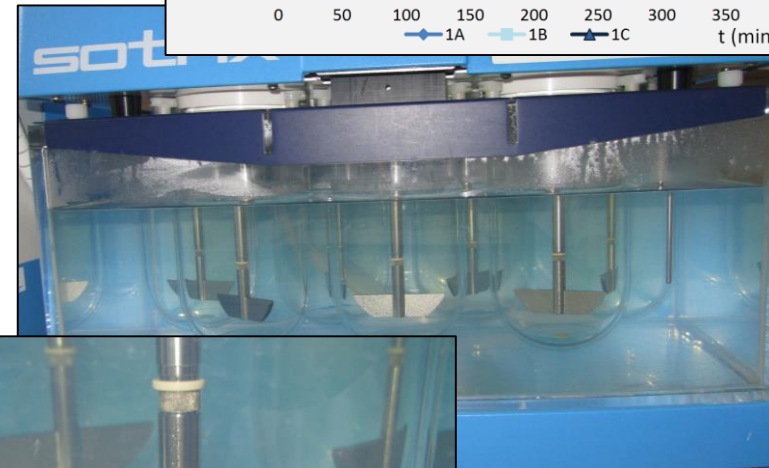
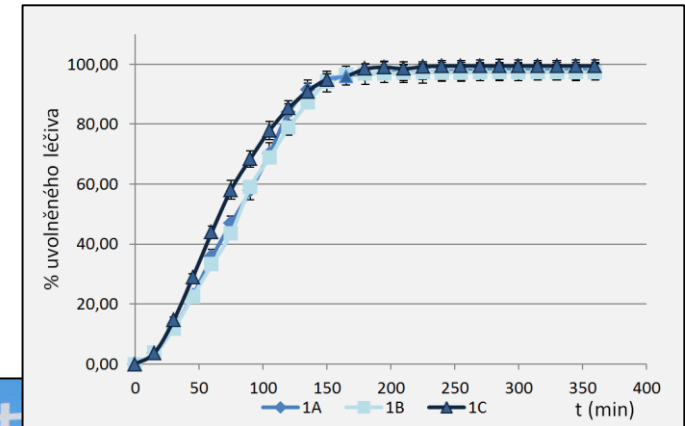
# Disoluční zkouška

- Stanovení uvolňování léčiva z lékové formy:
  - rychlost a typ uvolňování (prodloužené, zpožděné, pulzní atd.)
  - kinetika uvolňování (0. řád vs 1. řád)
  - mechanismus uvolňování (difuze vs eroze)
  
- Dva základní způsoby:
  - **Systém Franzových buněk**
  - **Klasické disoluční zařízení**

- Určení % uvolněného léčiva

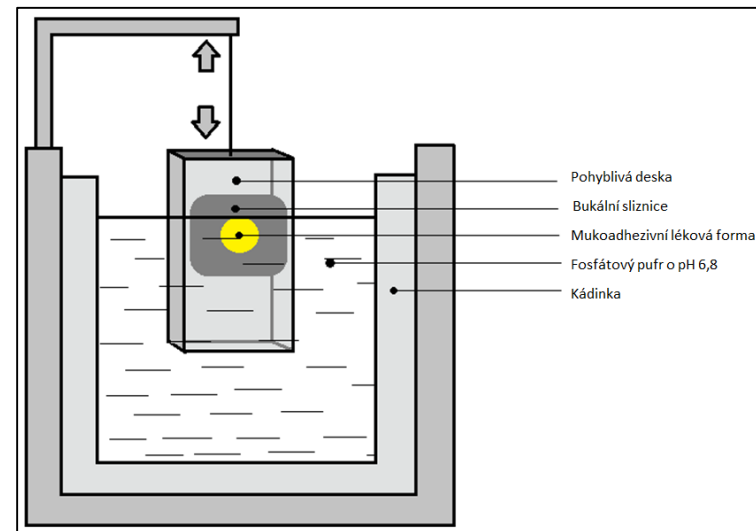
pomocí analytických metod

- UV/VIS
- HPLC
- Enzymatická reakce atd.



# Doba setrvání *in vitro*/*ex vivo*

- Určení doby přichycení MOF – jedna z nejdůležitějších zkoušek a nejčastější limit této lékové formy!



- Na destičku se přilepí bukální sliznice a na ni uchytí MOF. Destička je na pohyblivém rameni, které se pohybuje směrem nahoru/dolů do pufru imitujícího sliny (složení/pH), teploty na 37 °C.
- Další možností je např. nakloněná rovina, na které je přichycená bukální sliznice, po které stéká směrem dolů kapalina imitující sliny.

**A jdeme do laboratoře!**



**Děkuji za pozornost!**